

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/64633 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 205/04, 403/12,  
401/12, 409/12, A61K 31/397, A61P 25/00

(74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A.,  
Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165  
Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/00601

(22) Date de dépôt international : 1 mars 2001 (01.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/02777 3 mars 2000 (03.03.2000) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Av-  
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

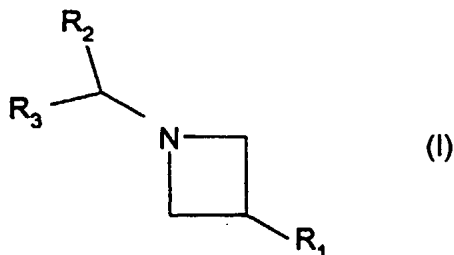
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(72) Inventeurs : ACHARD, Daniel; 26 rue Adrien Tessier,  
F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7 Allée de  
la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean;  
40 rue de l'Emancipation, F-93700 DRANCY (FR).  
FILOCHE, Bruno; 9 Avenue de Ceinture, F-94000  
Creteil (FR). GRISONI, Serge; 17 rue Babeuf, F-94600  
Choisy Le Roi (FR). HITTINGER, Augustin; 11 rue  
Galliéni, F-91430 Igny (FR). MYERS, Michael; 3 Allée  
du Prieuré, F-78860 Saint Nom La Breteche (FR).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING 3-AMINO-AZETIDINE DERIVATIVES, NOVEL DERIVA-  
TIVES AND PREPARATION THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES DE 3-AMINO-AZETIDINE, LES NOU-  
VEAUX DERIVES ET LEUR PREPARATION



(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions containing as active ingredient a compound of formula (I) wherein: R<sub>1</sub> represents a -NHCOR<sub>4</sub> or -N(R<sub>5</sub>)-Y-R<sub>6</sub> radical; Y is CO or SO<sub>2</sub>; R<sub>4</sub> represents an -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>11</sub>, Het substituted by -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> or phenyl substituted by -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> or -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> radical; R<sub>5</sub> represents a hydrogen atom or an alkyl radical; R<sub>6</sub> represents a phenylalkyl radical, Het or Ar; the novel derivatives of formula (I) and their preparation.

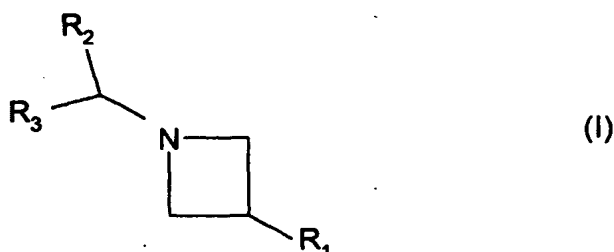
(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme ingrédient actif un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical -NHCOR<sub>4</sub> ou

-N(R<sub>5</sub>)-Y-R<sub>6</sub>, Y est CO ou SO<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>11</sub>, Het substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sub>6</sub> représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

WO 01/64633 A1

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES  
DE 3-AMINO-AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES  
ET LEUR PREPARATION

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques  
5 contenant comme ingrédient actif un composé de formule :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de  
formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

Le composé de formule (I) pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux  
10 phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,  $Y$  est  $SO_2$ ,  $R_5$  représente un  
radical méthyle et  $R_6$  représente un radical phényle est décrit comme  
intermédiaire de synthèse dans le brevet WO99/01451. Les autres composés  
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et en tant que  
tels font partie de l'invention.

15 Dans la formule (I)

$R_1$  représente un radical  $-NHCOR_4$  ou  $-N(R_5)-Y-R_6$ .

$Y$  est  $CO$  ou  $SO_2$ .

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi  
parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou  
20 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy,  
trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,

-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CO-NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>4</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>11</sub>, Het substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>.

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>6</sub> représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre

hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>11</sub> représente un radical alkyle, Ar ou Het,

- 5 Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -CO-NH-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,
- 10 OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

- Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
- 15 alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à
- 20 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle
- 25 ou bien R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

alk représente un radical alkyle ou alkylène.

- 5 Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle,  
10 isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

Parmi les radicaux cycloalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

- 15 Le terme halogène comprend chlore, fluor, brome et iode.

Parmi les hétérocycles représentés par Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole,  
20 pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>.

- Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme  
25 d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères optiques et leurs mélanges font également partie de l'invention.

De façon préférentielle, les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels

$R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,

Y est  $SO_2$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs  
5 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ ,  
hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles  
pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant  
être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,  
trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle,  
10 alkylsulfinyle, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs  
halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ ,  
hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles  
pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant  
15 être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,  
trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle,  
alkylsulfinyle, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

$R_6$  représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle  
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,  
 $-CO-alk$ ,  $COOalk$ ,  $-CONR_{12}R_{13}$ ,  $-alk-NR_{14}R_{15}$ ,  $-NR_{14}R_{15}$ , hydroxy,  
hydroxyalkyle, Het,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $-NH-CO-alk$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NH-COOalk$ , ou bien  
sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
25 radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel  
ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10

chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

5  $R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou  
10  $-CO-NH_2$ ,

$R_{12}$  et  $R_{13}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
15 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{14}$  et  $R_{15}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un  
20 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou  $-CO-NH_2$ ,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3  
25 à 10 chaînon et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, les hétérocycles

azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoxaline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ .

Encore plus préférentiellement, les composés de formule (I) sont choisis parmi les composés suivants :

10  $R_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$ ,

Y est  $\text{SO}_2$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

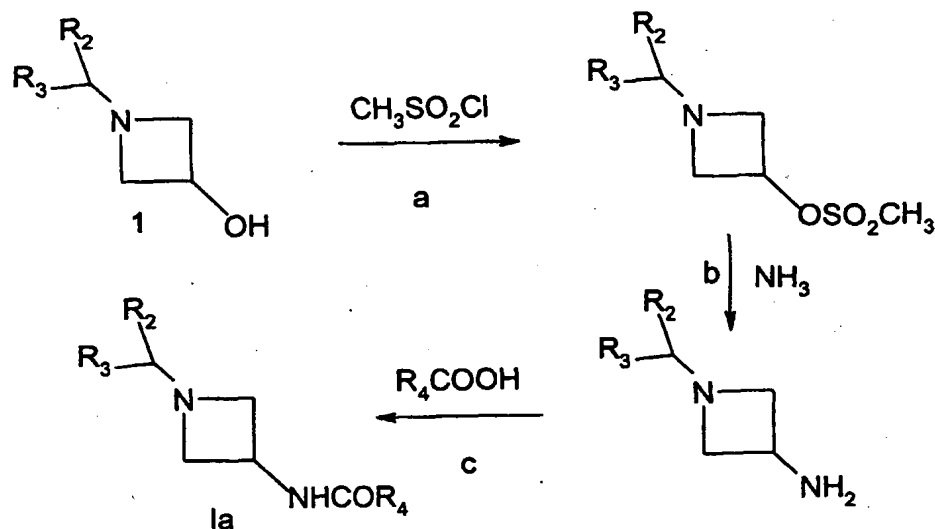
$R_6$  représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ , hydroxy, hydroxyalkyle,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$  ou  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène



$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{14}$  et  $R_{15}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou  $-CO-NH_2$ ,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy,  $OCF_3$  ou  $CF_3$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-NHCOR_4$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0°C et 30°C,.

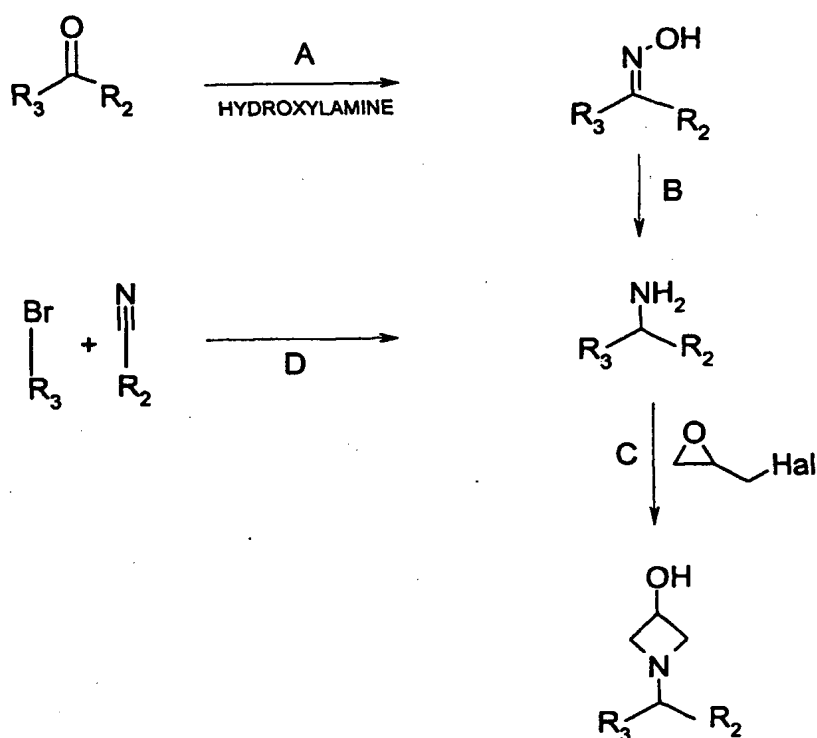
10 L'étape b s'effectue de préférence, au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température

d'ébullition du mélange réactionnel. On peut également utiliser un dérivé réactif de l'acide comme un chlorure d'acide, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés  $R_4\text{COOH}$  sont commerciaux ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les azétidinols de formule 1 peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

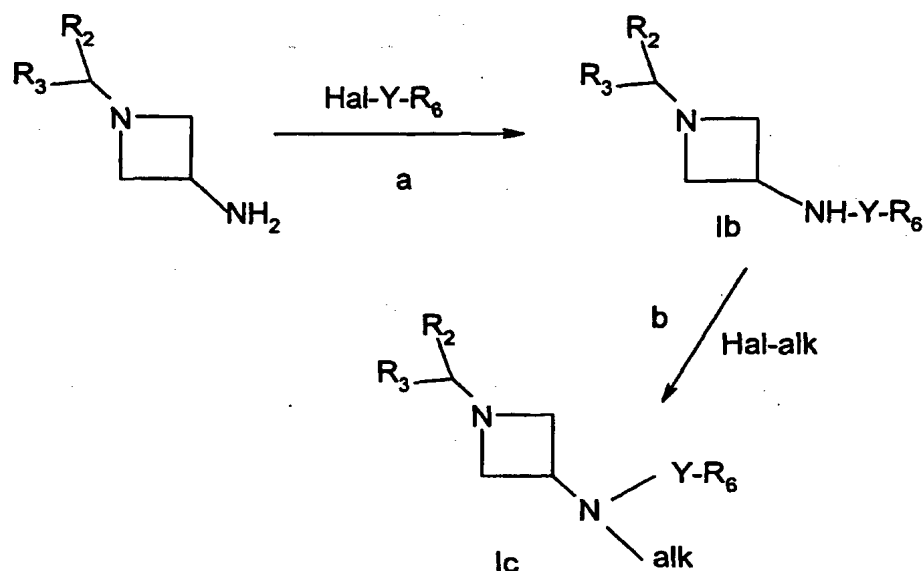
Dans l'étape D, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés  $R_2\text{-CO-R}_3$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

Les dérivés  $R_3\text{Br}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Les dérivés  $R_2\text{CN}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $Y$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la  
 5 formule (I),  $Hal$  représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome  
 d'iode, de chlore ou de brome;

L'étape **a** s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le  
 tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane,  
 chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine  
 10 (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre  $5^{\circ}C$  et  $20^{\circ}C$ .

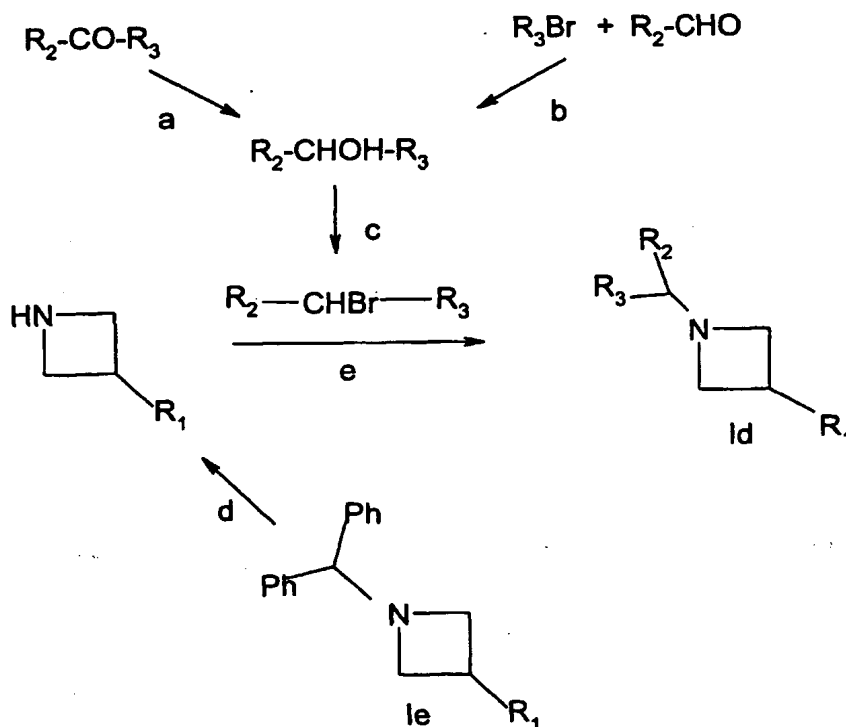
L'étape **b** s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le  
 tétrahydrofuranne, en présence d'hydrure de sodium, à une température  $0^{\circ}C$   
 et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés  $Hal-SO_2R_6$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par  
 15 halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en

présence d chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés Hal-CO-R<sub>6</sub> sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic  
5 Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la  
10 formule (I) et Ph représente un phényle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, en présence de borohydrure de sodium, à une température voisine de 20°C.

Dans l'étape b, on prépare le magnésien du dérivé bromé et le fait réagir, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température  
10 comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température voisine de 20°C.

- L'étape e s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par  
15 exemple), et d'iodure de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés  $R_3Br$  et les dérivés  $R_2-CHO$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

- 20 Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par hydroxy peuvent également être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par alcoxy.



Cette hydrolyse s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), au moyen de tribromure de bore, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  
5  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) peuvent également être préparés par action de l'hydru de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle.

10 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, au moyen d'hydru de diisopropylaluminium, à une température comprise entre -50°C et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  
15  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 peuvent également être préparés par action de pyrrolidine et d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par fluor.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, à une température de 90°C.

20 Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de  
25 groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium.

Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

- 10 Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., *asymmetric synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

- 20 Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate,

phosphate, salicylate, succinate, sulfat , tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs  
5 cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction  
10 (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux,  
15 de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du  
20 désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies  
25 immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne , amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme

analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention du transit intestinal.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été  
5 déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I.,  
WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther.,  
264 1352-1363 (1993).

Dans ce test, la  $CI_{50}$  des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 1000 nM.

10 Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle  
d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-  
55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans  
Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

Dans ce test, la  $DE_{50}$  des composés de formule (I) est inférieure ou égale à  
15 50 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur  $DL_{50}$  est  
supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

### Exemple 1

20 A une solution de 61,4 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-  
amine dans 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante et  
sous atmosphère d'argon, successivement 69,3 mm<sup>3</sup> de triéthylamine et  
110 mg de chlorure de thièn-2-yl-sulfonyle. Après 68 heures d'agitation à  
température ambiante, le mélange réactionnel est introduit sur une cartouche  
25 Bond Elut® SCX (3 cm<sup>3</sup>/500 mg), en éluant successivement par deux fois

2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis deux fois 2 cm<sup>3</sup> de solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, lavé avec trois fois 3 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 60 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); 7,06 (t, J = 4,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,58 (mt : 2H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine peut être obtenue de la manière suivante : A 27 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle contenus dans un autoclave préalablement refroidi vers -60°C on ajoute 400 cm<sup>3</sup> d'un mélange de méthanol et d'ammoniac liquide (50/50 en volumes). Le milieu réactionnel est ensuite agité à 60°C pendant 24 heures, puis abandonné à l'air libre pour permettre l'évaporation de l'ammoniac et enfin concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,37N d'hydroxyde de sodium et extrait par quatre fois 500 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient 14,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine sous forme d'une huile, qui concrétise en un solide de couleur crème.

Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, puis  
5 refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré est décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite  
10 (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec  
15 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g d'ester 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl de l'acide méthylsulfonique, sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271  
20 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

## 25 Exemple 2

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 124 mg de chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyle, on obtient 12 mg de N-{1-[bis(4-

chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,70 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,85 (s : 3H); 3,94 (mt : 1H); 4,18 (s : 1H); 4,83 (d,  $J = 9$  Hz : 1H); 6,94 (d large,  $J = 9$  Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d large,  $J = 9$  Hz : 2H)].

### Exemple 3

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 140 mg de chlorure de 4-acétamidophénylsulfonyl, on obtient 13 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)phényl]acétamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,26 (s : 3H); 2,74 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,92 (d,  $J = 9$  Hz : 1H); 7,32 (mt : 8H); 7,49 (s large : 1H); 7,68 (d large,  $J = 9$  Hz : 2H); 7,81 (d large,  $J = 9$  Hz : 2H)].

### Exemple 4

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 114 mg de chlorure de 4-méthylphénylsulfonyl, on obtient 19 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,42 (s : 3H); 2,71 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,36 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 4,81 (d,  $J = 9,5$  Hz : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H); 7,71 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 2H)].

### Exemple 5

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg de chlorure de 3,4-diméthoxyphénylsulfonyl, on obtient 10 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide

sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,72 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H); 3,37 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,91 (s : 3H); 3,93 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 4,84 (d,  $J = 9$  Hz : 1H); 6,90 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,29 (d,  $J = 2$  Hz : 1H); 7,43 (dd,  $J = 8,5$  et 2 Hz : 1H)].

### Exemple 6

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 117 mg de chlorure de 3-fluorophénylsulfonyle, on obtient 13,5 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,79 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,43 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 4,05 (mf : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,91 (mf : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,67 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H)].

### Exemple 7

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 147 mg de chlorure de 3,4-dichlorophénylsulfonyle, on obtient 20 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,77 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,85 à 5,15 (mf : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,57 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H); 7,65 (dd,  $J = 8,5$  et 2 Hz : 1H); 7,93 (d,  $J = 2$  Hz : 1H)].

### Exemple 8

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 121 mg de chlorure de 3-cyanophénylsulfonyle, on obtient 21 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamid sous forme



d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,76 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,99 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,80 à 5,60 (mf très étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,65 (t,  $J = 8$  Hz : 1H); 7,86 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,05 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,13 (s large : 1H)].

### Exemple 9

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg de chlorure de 2,5-diméthoxyphénylsulfonyle, on obtient 31 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,73 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,27 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,80 (s : 3H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,94 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 5,32 (d,  $J = 8$  Hz : 1H); 6,94 (d,  $J = 9$  Hz : 1H); 7,05 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,40 (d,  $J = 3$  Hz : 1H)].

### Exemple 10

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 147 mg de chlorure de 3-trifluorométhylphénylsulfonyle, on obtient 8 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,79 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); de 4,80 à 5,10 (mf étalé : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,68 (t,  $J = 8$  Hz : 1H); 7,87 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,05 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,15 (s large : 1H)].

### Exemple 11

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg de chlorure de naphth-2-yl-sulfonyle, on obtient 20 mg de N-{1-[bis(4-

chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,74 (mt : 2H); 3,35 (mt : 2H); 4,02 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 4,96 (mf : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 8H); 7,64 (mt : 2H); 7,78 (dd,  $J = 7$  et 1,5 Hz : 1H); de 7,90 à 8,05 (mt : 3H); 8,41 (s large : 1H)].

### Exemple 12

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg de chlorure de napht-1-yl-sulfonyle, on obtient 52 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,63 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,20 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,90 (mt : 1H); 4,12 (s : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,16 (mt : 8H); 7,52 (t,  $J = 8$  Hz : 1H); de 7,55 à 7,75 (mt : 2H); 7,95 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H); 8,06 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H); 8,23 (dd,  $J = 7,5$  et 1 Hz : 1H); 8,64 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H)].

15

### Exemple 13

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 128 mg de chlorure de 3,4-difluorophénylsulfonyle, on obtient 7 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,76 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H); 3,39 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s large : 1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 9H); de 7,55 à 7,75 (mt : 2H)].

20

### Exemple 14

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 108 mg de chlorure de 1-méthylimidazol-4-yl-sulfonyle, on obtient 22 mg de N-{1-

25

[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$   $d_4$ ,  $\delta$  en ppm) : 3,22 (mt : 2H); 3,67 (mt : 2H); 3,74 (s : 3H); 4,10 (mt : 1H);  
5 4,65 (s large : 1H); 7,27 (mt : 8H); 7,47 (d large,  $J = 1 \text{ Hz}$  : 1H); 7,53 (d large,  $J = 1 \text{ Hz}$  : 1H)].

### Exemple 15

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 152 mg de chlorure de 4-acétamido-3-chlorophénylsulfonyl, on obtient 69 mg de N-  
10 [4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,30 (s : 3H); 2,73 (mt : 2H); 3,38 (mt : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 7,24 (s : 8H); 7,70 (dd,  $J = 7$  et  $1,5 \text{ Hz}$  : 1H); 7,78 (s large : 1H); 7,86 (d,  $J = 1,5 \text{ Hz}$  : 1H); 8,61 (d,  $J = 7$   
15 Hz : 1H)].

### Exemple 16

A une solution de 0,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans  $25 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous  
20 atmosphère d'argon,  $0,79 \text{ cm}^3$  de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers  $0^\circ\text{C}$ , avant d'y ajouter une solution de 1,2 g de chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyl dans  $25 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec  $50 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois  $25 \text{ cm}^3$  d'eau distillée. La  
25 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol

(97,5/2,5 en volumes)]. On obtient 0,7 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide, sous forme de meringue de couleur crème, qui concrétise en présence d'isopropanol en une poudre crème fondant à 164°C.

- 5 Le chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyle peut être préparé selon la méthode décrite par Breant, P. et coll., Synthesis, 10, 822-4 (1983).

#### Exemple 17

- A une solution de 0,307 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous  
10 atmosphère d'argon, 0,214 g de chlorure de 4-fluorophénylsulfonyle et 0,28 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est lavé avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant :  
15 gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle (100/0 à 95/5 en volumes)]. On obtient 0,18 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,74 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 2,39 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,79 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,10  
20 à 7,35 (mt : 10H); 7,86 (mt : 2H)].

#### Exemple 18

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,25 g de chlorure de quinol-8-ylsulfonyle, on obtient 0,36 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide sous forme d'une  
25 poudre blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,63 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,11 (s : 1H); 6,77 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,15 (mt : 8H); 7,61 (dd, J = 8 t 4

Hz : 1H); 7,64 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 1H); 8,06 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,30 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,40 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 9,09 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

### Exemple 19

5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,14 cm<sup>3</sup> de chlorure de phénylsulfonyle, on obtient 0,35 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,75 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,22 (s :  
10 1H); 4,79 (d, J = 10 Hz : 1H); 7,31 (s : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,87 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

### Exemple 20

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,21 g de chlorure de (phénylméthyl)sulfonyle, on obtient 0,27 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme  
15 d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,85 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,23 (s : 2H); 4,46 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 13H)].

### 20 Exemple 21

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,42 g de chlorure de 3,5-difluorophénylsulfonyle dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et en lavant la phase organique par deux fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient  
25 dichlorométhane/méthanol (100/0 à 95/5 en volumes)] on obtient 0,1 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide

sous forme d'une poudre jaune [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,77 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); 4,90 (d,  $J = 9$  Hz : 1H); 7,02 (tt,  $J = 8,5$  et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,38 (mt : 2H) ).

- 5 Le chlorure de 3,5-difluorophénylsulfonyl peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet FR 9615887.

### Exemple 22

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 21 mais à partir de 0,21 g de chlorure de pyrid-2-ylsulfonyl et de 0,17  $\text{cm}^3$  de triéthylamine et en lavant  
10 la phase organique par deux fois 30  $\text{cm}^3$  d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/méthanol (100/0 à 98/2 en volumes)] on obtient, 0,3 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) :  
15 2,78 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 4,12 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 5,30 (d,  $J = 9$  Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,47 (ddd,  $J = 7,5$  et 5 et 1 Hz : 1H); 7,90 (t dédoublé,  $J = 7,5$  et 2 Hz : 1H); 7,98 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 8,65 (d large,  $J = 5$  Hz : 1H)].

- 20 Le chlorure de pyrid-2-ylsulfonyl peut être préparé selon la méthode décrite par Corey, E. J. et coll., J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93.

### Exemple 23

A 0,24 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)sulfonamide en solution dans 6  $\text{cm}^3$  de diméthylsulfoxyde on ajoute, à température ambiante, 0,104  $\text{cm}^3$  de pyrrolidine, puis le mélange est  
25 chauffé 18 heures à 90°C. Le mélange réactionnel est dilué avec 30  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane et lavé avec trois fois 30  $\text{cm}^3$  d'eau distillée. La phase

organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 50 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$   $d_4$ ,  $\delta$  en ppm); 2,04 (mt : 4H); de 3,20 à 3,35 (mt : 6H); 3,60 (t,  $J = 8,5$  Hz : 2H); 4,14 (mt : 1H); 4,57 (s : 1H); 6,31 (d large,  $J = 11,5$  Hz : 1H); 6,70 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H); 6,72 (s large : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### 10 Exemple 24

A une suspension de 20,5 mg d'hydruure de sodium à 80% dans 10  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, une solution de 0,26 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide dans 5  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane. Après 1 heure d'agitation vers 20°C on ajoute 60  $\text{mm}^3$  d'iodométhane, puis après 16 heures d'agitation supplémentaires la suspension est additionnée de 30  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle et 20  $\text{cm}^3$  d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. On obtient ainsi 19 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,69 (s : 3H); 3,02 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,91 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 10H); 7,75 (dd,  $J = 9$  et 5 Hz : 2H)].

#### Exemple 25

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,25 g

de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamid et d  
18 mg d'hydru de sodium à 80%. Après purification par chromatographie-  
flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en  
volumes)], on obtient 70 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-  
5 N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en  
ppm) : de 3,00 à 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,35 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H);  
4,93 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,50 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H); 7,62  
(dd, J = 8 et 8,5 Hz : 1H); 8,03 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,22 (dd, J = 8,5 et  
1,5 Hz : 1H); 8,48 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,98 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

#### 10 Exemple 26

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,21 g  
de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide, de 17 mg  
d'hydru de sodium à 80% et en introduisant l'iodométhane en deux fois à 3  
heures d'intervalle. On obtient ainsi 80 mg de N-{1-[bis(4-  
15 chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide sous forme  
de laque blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,70 (s  
: 3H); 3,03 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,94 (mt :  
1H); 4,28 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,74 (d  
large, J = 8 Hz : 2H)].

#### 20 Exemple 27

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 26 mais à partir de 0,17 g  
de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,  
de 14 mg d'hydru de sodium à 80% et en laissant agiter 48 heures à 20°C.  
Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant :  
25 dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], on obtient 120 mg de  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-  
(phénylméthyl)sulfonamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de



R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,81 (s : 3H); 2,88 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé,  $J = 7$  et 2 Hz : 2H); de 4,10 à 4,25 (mt : 4H); de 7,20 à 7,40 (mt : 13H)].

### Exemple 28

- 5 A une solution de 0,412 g du dichlorure de l'acide benzène-1,3-disulfonique et de 0,165  $\text{cm}^3$  de triéthylamine dans 20  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante une solution de 0,307 g 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 10  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 0,28  $\text{cm}^3$  d'une solution à 20%
- 10 d'ammoniac est ajoutée et le mélange réactionnel laissé à température ambiante. Après 18 heures, le mélange est filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 35 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,9 bar d'argon avec du dichlorométhane puis un
- 15 mélange de dichlorométhane + 1% de méthanol puis un mélange de dichlorométhane + 2% de méthanol en volume et en recueillant des fractions de 30  $\text{cm}^3$ , les fractions 23 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 90 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide sous la
- 20 forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,78 (t large,  $J = 7$  Hz : 2H); 3,35 (t large,  $J = 7$  Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,24 (s : 1H); 5,27 (mf : 2H); 5,61 (mf : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,67 (t,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,04 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,12 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,49 (s large : 1H)].

### 25 Exemple 29

A une solution de 80,1 mg d'acide benzènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide sous

atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm<sup>3</sup> de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une

5 température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une cartouche SPE de 3 cm<sup>3</sup> contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis 4 cm<sup>3</sup> de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm<sup>3</sup> de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est

10 évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi le 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,96 (mt : 2H); 3,51 (mt : 2H); 4,00 (s : 2H); 4,34 (mf : 1H);

15 4,48 (mt : 1H); 7,10 (mf : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H); 7,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 7,70 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,90 (d, J = 8 Hz : 2H)].

### Exemple 30

A une solution de 85,7 mg d'acide toluènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sous

20 atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm<sup>3</sup> de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une

température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une

25 cartouche SPE de 3 cm<sup>3</sup> contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis 4 cm<sup>3</sup> de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm<sup>3</sup> de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est

évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,85 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$  : 2H); 3,07 (s : 3H); 3,48 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$  : 2H); 4,24 (s : 1H); 4,49 (mt : 1H); 7,19 (d large,  $J = 6 \text{ Hz}$  : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 8,40 (s : 1H)].

### Exemple 31

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 30, à partir de 85,7 mg d'acide 3-chloro-4-méthylsulfony-thiophène-2-carboxylique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, 0,031  $\text{cm}^3$  de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre et 3  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, on obtient le (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,44 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); 3,52 (mf : 2H); 3,98 (s : 2H); 4,35 (mf : 1H); 4,49 (mt : 1H); de 7,00 à 7,30 (mf étalé : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 10H); 7,76 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 2H)].

### Exemple 32

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 30, à partir de 96,1 mg d'acide 3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, 0,031  $\text{cm}^3$  de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, et 3  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-

propionamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,64 (t,  $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 2,88 (mf :  $2\text{H}$ ); 3,33 (t,  $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 3,49 (mf :  $2\text{H}$ ); 4,29 (mf :  $1\text{H}$ ); 4,48 (mt :  $1\text{H}$ ); de 5,90 à 6,15 (mf étalé :  $1\text{H}$ ); 6,41 (d,  $J = 12 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 7,17 (d,  $J = 12 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); de 7,20 à 7,35 (mt :  $8\text{H}$ ); 7,41 (mt :  $3\text{H}$ ); 7,64 (mt :  $2\text{H}$ )].

### Exemple 33

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 4-méthylsulfonyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, 0,0302  $\text{cm}^3$  de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, et 3  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide sous forme d'une cristaux blanc [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 3,03 (mt :  $2\text{H}$ ); 3,09 (s :  $3\text{H}$ ); 3,61 (t large,  $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 4,35 (s :  $1\text{H}$ ); 4,73 (mt :  $1\text{H}$ ); 6,55 (d large,  $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); de 7,20 à 7,35 (mt :  $8\text{H}$ ); 7,96 (d,  $J = 8 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 8,03 (d,  $J = 8 \text{ Hz} : 2\text{H}$ )].

### Exemple 34

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 3-phénylsulfonyl-propionique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, 0,0302  $\text{cm}^3$  de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, et 3  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide sous forme d'une laque [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,71 (t,  $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 2,86 (mt :  $2\text{H}$ ); d 3,40 à 3,55 (mt :  $4\text{H}$ ); 4,26 (s :  $1\text{H}$ );

4,45 (mt : 1H); 6,22 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,59 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,69 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

### Exemple 35

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 60,2 mg d'acide 5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 0,0302 cm<sup>3</sup> de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane
- 10 anhydre, et 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,03 (mt : 2H); 3,21 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,34 (s : 1H); 4,67 (mt : 1H); 6,40 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à
- 15 7,35 (mt : 8H); 7,48 (d, J = 4 Hz : 1H); 7,67 (d, J = 4 Hz : 1H)].

### Exemple 36

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 71,9 mg d'acide 5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide,
- 20 0,0302 cm<sup>3</sup> de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'une poudre blanche
- 25 [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,47 (s : 3H); 2,97 (mt : 2H); 3,14 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); 5,69 (dd, J = 18 et 1 Hz : 1H); 5,77 (dd, J = 12 et 1 Hz : 1H); 6,30 (d large, J =

7,5 Hz : 1H); 6,96 (dd, J = 18 et 12 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 37

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 62,6 mg d'acide 3-méthylsulfonylméthyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole  
5 en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 0,0302 cm<sup>3</sup> de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis(4-  
10 chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'aiguilles blanches [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6 avec ajout de CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,38 (s : 3H); 4,53 (mt : 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,84 (d large, J = 7,5 Hz :  
15 1H); 7,89 (s large : 1H); 8,54 (d, J = 7 Hz : 1H)].

### Exemple 38

Le (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzènesulfonamide peut être obtenu de la façon suivante : A un mélange de 0,3 g de bromhydrate de (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine et  
20 de 0,28 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzènesulfonamide dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute 0,46 g de carbonate de potassium et 41 mg de iodure de potassium puis on chauffe le mélange à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on élimine les matières insolubles par filtration puis on concentre à sec sous pression  
25 réduite. Le résidu obtenu est repris avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium en présence de noir animal, filtrée sur Célite, puis concentrée à

sec sous pression réduite. On obtient 230 mg d'un solide orange qui est dissout dans un mélange cyclohexane – acétate d'éthyle (mélange 50 – 50 en volumes) et purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de 10 g de silice avec le même mélange éluant, avec un débit de 6  
5 cm<sup>3</sup>/minute. Les fractions 22 à 56 sont rassemblées, concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg de (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une meringue jaune pâle fondant à 70°C [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,81 (mt : 2H); 3,42 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,29  
10 (s : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,01 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (dd, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,28 (mt : 4H); 7,36 (mt : 2H); 7,62 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,48 (dd, J = 5 et 1 Hz : 1H); 8,59 (d, J = 1 Hz : 1H)].

La (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine est obtenue de la façon suivante : A 1,5g de (4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol on ajoute 3,5 cm<sup>3</sup>  
15 d'une solution d'acide bromhydrique à 48% dans l'acide acétique et 1 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétyle. Le mélange de couleur ambrée ainsi obtenu est chauffé au reflux pendant 4 heures puis refroidi à 20°C, concentré à sec à 40°C sous 2,7 kPa conduisant à 1,53g de (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine (R<sub>f</sub>=75/90, 254nm, Plaques de Silice, référence 1.05719, Merck  
20 KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne).

Le chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzenesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : Dans un hydrogénateur de 2000 cm<sup>3</sup>, une solution de 7,5 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique  
25 concentré (36% en poids), de 1,7 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et de 500 cm<sup>3</sup> de méthanol est hydrogénée en présence de 4,21 g d'hydroxyde de palladium sur charbon (20% en poids de catalyseur) sous 1,7 bars d'hydrogène pendant environ 20 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur un lit de célite

puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est battu avec 100 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique pendant environ 16 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée, et le résidu solide est de nouveau battu avec 100 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique à une température voisine de 20°C. Après filtration, la pâte obtenue est séchée sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,52 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une poudre blanche.

Le N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 5 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ylamine dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 5,1 g de chlorure de 3,5-difluoro-benzenesulfonyle puis 4,2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique décantée est lavée avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 8,99 g d'une huile jaune qui cristallise peu à peu. 4,5 g de ce produit est purifié par chromatographie sous pression sur 500 g de silice Amicon (diamètre des particules de 0,020 à 0,045 mm) en éluant avec un mélange méthanol - dichlorométhane (1 - 99 en volumes). Les fractions contenant le produit recherché sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite pour fournir 3,58 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une poudre beige. La quantité restante de l'huile jaune précédente est purifiée dans les mêmes conditions et fournit 3,92 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une poudre beige.

La 1-benzhydryl-azétidin-3-ylamine peut être préparée comme décrit dans J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.



Le chlorure de 3,5-difluoro-benzenesulfonyle peut être préparé comme décrit dans le brevet : FR2757509.

### Exemple 39

Le (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide peut être obtenu en opérant comme pour la  
5 préparation du (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide : à partir de 0,64 g de bromhydrate de (RS)-5-[bromo-(4-chloro-phényl)-méthyl]-pyrimidine, de 0,5 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzenesulfonamide dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, de  
10 1,213 g de carbonate de potassium et de 379 mg de iodure de potassium, on obtient ainsi 71 mg de (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une meringue  
jaune [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,83 (mt : 2H); 3,46 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 5,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,04 (tt, J  
15 = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 4H); 7,37 (mt : 2H); 8,69 (s : 2H); 9,09 (s : 1H)].

La (RS)-5-[bromo-(4-chloro-phényl)-méthyl]-pyrimidine peut être obtenue en opérant comme pour la préparation de la (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine en utilisant comme matière première le (4-chloro-phényl)-  
20 pyrimidin-5-yl-méthanol.

Le (4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol peut être préparé en opérant comme pour le (4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-méthanol, à partir de pyrimidin-5-carboxaldéhyde et de bromure de 4-chlorophényl magnésium.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de  
25 formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement

actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est  
5 mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le  
10 talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces  
15 compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou  
20 des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants,  
25 isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de

compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels  
5 que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont  
10 particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine,  
15 de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des  
20 dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, des troubles du transit intestinal, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de  
25 médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques,.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

- 5 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

#### EXEMPLE A

- 10 On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
15	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

#### EXEMPLE B

- 20 On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I).....	50 mg
- Lactose.....	104 mg
- Cellulose.....	40 mg

- Polyvidone..... 10 mg
- Carboxyméthylamidon sodique..... 22 mg
- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 2 mg
- 5 - Silice colloïdale..... 2 mg
- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de  
titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

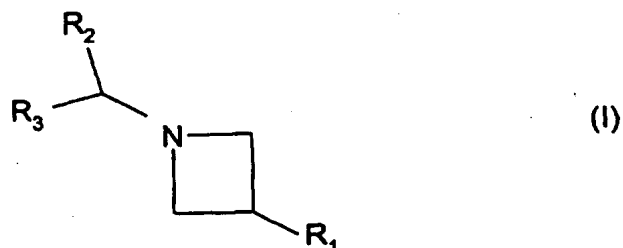
### EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la  
10 composition suivante :

- Composé de formule (I)..... 10 mg
- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- 15 - Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau.....q.s.p. 4 ml

## REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif un composé de formule :



5 dans laquelle

$R_1$  représente un radical  $-NHCOR_4$  ou  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,

Y est CO ou  $SO_2$ ,

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou  
 10 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CONR_7R_8$ ,  $-CO-NH-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,  
 15 benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, pyrimidinyle, furyl, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyl, pyridyl, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,  
 20 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CO-NH-NR_9R_{10}$ ,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$R_4$  représente un radical  $-\text{alk-SO}_2\text{-R}_{11}$ ,  $-\text{alk-SO}_2\text{-CH=CH-R}_{11}$ , Het substitué par  $-\text{SO}_2\text{-R}_{11}$  ou phényle substitué par  $-\text{SO}_2\text{-R}_{11}$  ou  $-\text{alk-SO}_2\text{-R}_{11}$ ,

5  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R_6$  représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10  
10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\text{COOalk}$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$  ou  
15 hydroxyalkyle ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,  $-\text{COalk}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CO-NHalk}$ ,  
20  $-\text{CS-NHalk}$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$  ou  $-\text{CO-NH}_2$ ,

$R_{11}$  représente un radical alkyle, Ar ou Het,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,  $-\text{CO-alk}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ,  
25 alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,  $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ , alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het,  $-\text{O-alk-NH-cycloalkyle}$ ,

OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi 5 oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote 10 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un 15 radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou 20 plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et 25 les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,



un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composition selon la revendication 1 pour laquelle dans le composé de formule (I) Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ .

3 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle

$R_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$ ,

Y est  $\text{SO}_2$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,

trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

$\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

5  $\text{R}_6$  représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,  $-\text{CO-alk}$ ,  $\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ , hydroxy, hydroxyalkyle, Het,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH-CO-alk}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-COOalk}$ , ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

10  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

15  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre  
20 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou  $-\text{CO-NH}_2$ ,

$\text{R}_{12}$  et  $\text{R}_{13}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{12}$  et  $\text{R}_{13}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à  
25 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyl ,

$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{14}$  et  $R_{15}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou  $-CO-NH_2$ .

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy,  $OCF_3$  ou  $CF_3$ ,

un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle

$R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,

Y est  $SO_2$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle;

soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit  
5 un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

10  $R_6$  représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,  $-NR_{14}R_{15}$ , hydroxy, hydroxyalkyle,  $OCF_3$ ,  $CF_3$  ou  $-SO_2NH_2$ , ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

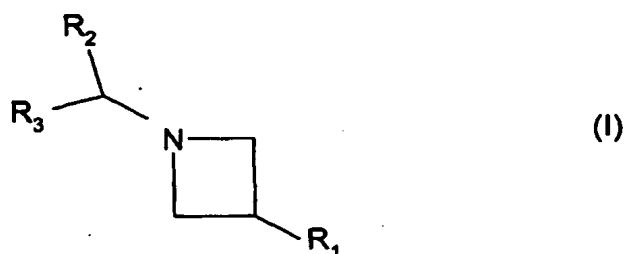
$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un  
15 radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{14}$  et  $R_{15}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  
20 oxo, hydroxyalkyle ou  $-CO-NH_2$ ,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles  
25 azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène,

quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazol, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ,

- 5 un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composés de formule :



dans laquelle

- 10  $R_1$  représente un radical  $-\text{NHCOR}_4$  ou  $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$ ,

Y est CO ou  $\text{SO}_2$ ,

- $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO-alk}$ , cyano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_9\text{R}_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou  $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyl, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle,
- 15
- 20

1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, 5 alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>4</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>11</sub>, Het substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R<sub>6</sub> représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi 15 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote 20 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

25 R<sub>11</sub> représente un radical alkyle, Ar ou Het,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -CO-NH-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux t portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

- 5 à l'exception du composé pour lequel pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ , Y est  $SO_2$ ,  $R_5$  représente un radical méthyle et  $R_6$  représente un radical phényle.

- 6 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lequel Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub> pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ , Y est  $SO_2$ ,  $R_5$  représente un radical méthyle et  $R_6$  représente un radical phényle.

- 7 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle

$R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,

- 20 Y est  $SO_2$ ,

- $R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ , hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,



trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$ , alkylsulfanyl, alkylsulfiny, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle,

$\text{R}_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  
5 hydroxyalkyle ou  $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$ , alkylsulfanyl, alkylsulfiny, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle,

10  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

$\text{R}_6$  représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,  $-\text{CO-alk}$ ,  $\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ , hydroxy, hydroxyalkyle, Het,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH-CO-alk}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-COOalk}$ , ou bien  
15 sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

$\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
20 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un  
25 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre

et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote  
5 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
10 radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo,  
15 hydroxyalkyle ou -CO-NH<sub>2</sub>,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles  
20 azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline  
25 et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

à l'exception du composé pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,  $Y$  est  $SO_2$ ,  $R_5$  représente un radical méthyle et  $R_6$  représente un radical phényle.

8 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle

5  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ ,

$Y$  est  $SO_2$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces  
10 hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces  
15 hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

$R_6$  représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,  
20  $-NR_{14}R_{15}$ , hydroxy, hydroxyalkyle,  $OCF_3$ ,  $CF_3$  ou  $-SO_2NH_2$ , ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

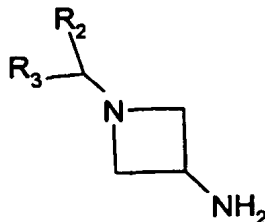
$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{14}$  et  $R_{15}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un  
25 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons,

contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou  $-CO-NH_2$ .

- Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants :
- 10 benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy,  $OCF_3$  ou  $CF_3$ ,
- 15 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

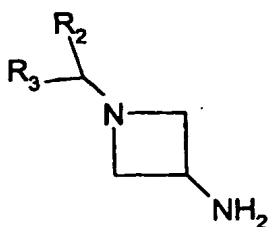
à l'exception du composé pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$ , Y est  $SO_2$ ,  $R_5$  représente un radical méthyle et  $R_6$  représente un radical phényle.

- 9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
- 20 revendication 5 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-NHCOR_4$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide  $R_4COOH$  pour lequel  $R_4$  a les mêmes significations que dans la revendication 5 avec un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- 10 dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la revendication 5 avec un dérivé  $\text{Hal}-Y-R_6$  pour lequel Y et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 5 et Hal représente un atome d'halogène, suivi éventuellement d'un dérivé  $\text{Hal}-\text{alk}$ , Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) pour obtenir les composés pour lesquels  $R_5$  est alkyle, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 15 11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé  $R_2-\text{CHBr}-R_3$  pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la revendication 5, avec un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_1$  a les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par hydroxy caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par alcoxy, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) caractérisé en ce que l'on fait réagir l'hydruire de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par pyrrolidiny-1 caractérisé en ce que l'on fait réagit de la pyrrolidine avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_5)-Y-R_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical phényle substitué par fluor, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/00601

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/04 C07D403/12 C07D401/12 C07D409/12 A61K31/397  
A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 January 1991 (1991-01-02) claims	1-14
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30) the whole document	1-14
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 January 1997 (1997-01-16) claims	1-14
A	WO 99 01451 A (MIDDLETON DONALD STUART ;ALKER DAVID (GB); PFIZER LTD (GB); MAW GR) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application page 45 -page 46	5-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2001

Date of mailing of the international search report

14/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 01/00601

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0406112	A	02-01-1991	FR 2649100 A	04-01-1991
			AT 116293 T	15-01-1995
			AU 622332 B	02-04-1992
			AU 5793790 A	03-01-1991
			CA 2020097 A,C	30-12-1990
			DD 298911 A	19-03-1992
			DE 69015471 D	09-02-1995
			DE 69015471 T	18-05-1995
			DK 406112 T	03-04-1995
			ES 2029160 A	16-07-1992
			GR 3015040 T	31-05-1995
			HU 54641 A,B	28-03-1991
			HU 9400012 A	28-09-1994
			JP 3038565 A	19-02-1991
			KR 9405012 B	09-06-1994
			NO 175778 B	29-08-1994
			PT 94535 A,B	08-02-1991
			RU 2002739 C	15-11-1993
			US 5073646 A	17-12-1991
			ZA 9005044 A	29-05-1991
US 4242261	A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
			AU 6061780 A	22-01-1981
			BE 884357 A	17-11-1980
			CA 1128939 A	03-08-1982
			CH 646954 A	28-12-1984
			DE 3027168 A	12-02-1981
			DK 311680 A,B,	20-01-1981
			EG 14720 A	31-03-1986
			ES 493498 D	01-07-1981
			ES 8106491 A	01-11-1981
			FR 2461703 A	06-02-1981
			GB 2058049 A,B	08-04-1981
			HK 385 A	11-01-1985
			IE 49945 B	08-01-1986
			IL 60375 A	31-07-1983
			IT 1141609 B	01-10-1986
			JP 1003186 B	19-01-1989
			JP 1524424 C	12-10-1989
			JP 56025153 A	10-03-1981
			KR 8402233 B	06-12-1984
			NL 8004165 A	21-01-1981
			PH 15057 A	03-06-1982
			PT 71581 A	01-08-1980
			SE 448993 B	30-03-1987
			SE 8005235 A	20-01-1981
			SG 26284 G	08-03-1985
			ZA 8003778 A	30-09-1981
WO 9701556	A	16-01-1997	AU 6299396 A	30-01-1997
			EP 0842172 A	20-05-1998
			JP 11508540 T	27-07-1999
			US 6022868 A	08-02-2000
WO 9901451	A	14-01-1999	AU 726708 B	16-11-2000
			AU 8806298 A	25-01-1999
			BG 103992 A	31-07-2000
			BR 9810544 A	05-09-2000



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: International Application No

F R 01/00601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9901451 A		CN 1261887 T	02-08-2000
		EP 1023285 A	02-08-2000
		HR 20000002 A	31-12-2000
		JP 2000511207 T	29-08-2000
		NO 996115 A	22-02-2000
		PL 338004 A	25-09-2000

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. e Internationale No  
PCT/FR 01/00601

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07D205/04 C07D403/12 C07D401/12 C07D409/12 A61K31/397  
A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 janvier 1991 (1991-01-02) revendications	1-14
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) le document en entier	1-14
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 janvier 1997 (1997-01-16) revendications	1-14
A	WO 99 01451 A (MIDDLETON DONALD STUART ;ALKER DAVID (GB); PFIZER LTD (GB); MAW GR) 14 janvier 1999 (1999-01-14) cité dans la demande page 45 -page 46	5-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

membres de familles de brevets

D le Internationale No

FR 01/00601

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0406112 A	02-01-1991	FR 2649100 A	04-01-1991
		AT 116293 T	15-01-1995
		AU 622332 B	02-04-1992
		AU 5793790 A	03-01-1991
		CA 2020097 A,C	30-12-1990
		DD 298911 A	19-03-1992
		DE 69015471 D	09-02-1995
		DE 69015471 T	18-05-1995
		DK 406112 T	03-04-1995
		ES 2029160 A	16-07-1992
		GR 3015040 T	31-05-1995
		HU 54641 A,B	28-03-1991
		HU 9400012 A	28-09-1994
		JP 3038565 A	19-02-1991
		KR 9405012 B	09-06-1994
		NO 175778 B	29-08-1994
		PT 94535 A,B	08-02-1991
		RU 2002739 C	15-11-1993
		US 5073646 A	17-12-1991
		ZA 9005044 A	29-05-1991
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 D	01-07-1981
		ES 8106491 A	01-11-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
WO 9701556 A	16-01-1997	AU 6299396 A	30-01-1997
		EP 0842172 A	20-05-1998
		JP 11508540 T	27-07-1999
		US 6022868 A	08-02-2000
WO 9901451 A	14-01-1999	AU 726708 B	16-11-2000
		AU 8806298 A	25-01-1999
		BG 103992 A	31-07-2000
		BR 9810544 A	05-09-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relat

membres de familles de brevets

D e Internationale No

I ... FR 01/00601

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9901451 A		CN 1261887 T	02-08-2000
		EP 1023285 A	02-08-2000
		HR 20000002 A	31-12-2000
		JP 2000511207 T	29-08-2000
		NO 996115 A	22-02-2000
		PL 338004 A	25-09-2000